

A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye.

(Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

A HISTAMIN SZEREPE A HETEROPROTEIN-THERÁPIÁBAN.

Irták: Dr. Rusznyák István és Dr. Karády István.

Néhány év előtt *Rusnyák és Korányi* ^{A1} egyik közleményükben rámutattak arra a lehetőségre, hogy a heteroprotein hatásban talán fontos szerepet játszik a szervezet nem fajlagos deszenzibilizálása. Kísérletileg tényleg bizonyítani is lehetett, hogy a heteroprotein injectio hatására az állatok specifikus anaphylaxiás sensibilitása megszűnik.

*Weichardt*² vizsgálataiból azonban ismeretes, hogy a heteroprotein hatás nemcsak ilyen negativumból áll, mint a deszenzibilizatio. A heteroprotein injectio után bizonyos szervfunkciók is megváltoznak, melyeket *Weichardt* egységesen »*protoplasma aktiválásra*« vezet vissza. Szerinte a protoplasma aktiválás legfontosabb jelenségei a mirigyes szervek tevékenységének fokozódása, az anyagcsere növekedése, az egyes izólált, főleg hypodynamias szervek működőképességének fokozódása, a túlérzékenység állapotok nem specifikus deszenzibilizatioja, a harántcsíkt izmok teljesítőképességének meg-növekedése és a vér ellenanyag titerének emelkedése.

Nemrégiben *Karády* és *Bentsáth* ³¹ kimutatták, hogy az anaphylaxiás sensibilitás histamin kezeléssel éppen úgy megszüntethető, mint heteroprotein terápiával. Mivel azonban egyrészt *Tinel*, *Ungar*, *Zerling*³ stb. vizsgálataiból tudjuk, hogy különböző fajidegen anyagok injectiójára a szervezetben histamin keletkezik, másrészt maga *Weichardt*² is tulajdonképpen a heteroprotein injectiók hatására a szervezetben keletkező bomlási termékeknek tulajdonítja a protoplasma aktiváló hatást, felmerült az a kérdés, hogy vajjon a bomlási termékek között nem a histamin a leglényegesebb-e, vagyis hogy az egész heteroprotein hatásban talán a histamin játssza a döntő szerepet.

A histamin heteroprotein hatásmechanizmusban való szerepének a tisztázására úgy jártunk el, hogy megvizsgáltuk, hogy a *Weichardt*

által a protoplasma aktiválásra, jellegzetesnek tartott jelenségek histaminnal előidézhetőek-e.

Ezen jelenségek egyrésze — mint az más kutatók vizsgálataiból ismeretes — histaminnal tényleg kiváltható.

1. Így például arra vonatkozólag, hogy a mirigyes szervek funkcióját histamin injectióval fokozni lehet, számos irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Dale, Laidlaw,⁴ Gömpertz és Cohen⁵ szerint a könny-mirigyek működésére, Achermann, Kutscher,⁶ Barger, Dale,⁷ Frölich, Pick⁸, Mac Kay⁹ és Popielski¹⁰ vizsgálatai szerint a nyálmirigyek működésére gyakorol a subcután adott histamin secretiot fokozó hatást. Hasonlóképpen szintén serkentőleg befolyásolja a histamin a hasnyálmirigy secretióját és az epe elválasztást is, amint azt Dale, Laidlaw,⁴ Popielski,¹⁰ Skarzynska¹¹ Carnot és Gruzewska¹² bebizonyították. Azonkívül secretio fokozó hatást fejt ki Koskowski¹³ szerint a histamin úgy a vékony, mint a vastagbélmirigyek működésére is. A histaminnak a gyomornedv elválasztást fokozó hatása pedig ma már annyira közismert, hogy a histamin ezen hatása miatt az orvosi gyakorlatban kiterjedt alkalmazásnak örvend a gyomorfunctio vizsgálatára — histaminpróba néven.

Ezen adatokból kitűnik tehát, hogy a mirigyes szervek működését a histamin ugyanúgy fokozni képes, mint egy heteroprotein infectio.

2. De a histaminnak az anyagcsereére gyakorolt hatása is megegyezik a heteroprotein hatással. Grab, Werner,¹⁴ Euler, Liljestränd,¹⁵ Knipping, Steiger¹⁶ és mások pl. 1—2 mg. subcután adott histamintól 15—20%-os anyagcsere fokozódást láttak. Csak igen nagy adag histamin után, mely már shockot vált ki, zuhan az alapananyagcsere. (Pély és Dzsinich¹⁷).

3. Arra vonatkozólag is számos adatot ismerünk más szerzők vizsgálataiból, hogy az izolált szív működőképességét fokozza a histamin. Míg Beresin¹⁸, Einis¹⁹ a hidegvérű állatok (béka) szívverésének erősebbé válását észlelte igen minimális mennyiségű histamintól és Riegler, Tiemann²⁰ szintén a békaszíven végzett átáramoltatási kísérletükben a Ringer oldat kalium tartalmának elvonása következtében megállt szív újbóli megindulását látták igen csekély histamintól, addig mások (Kisch,²¹ Dale, Laidlaw,⁴ Rabe,²² Eines,¹⁹ Abe,²³ Rothlin,²⁴ Gunn,²⁵ Triebe-Oppenheimer,²⁶ Wiotti²⁷) a melegvérű állatok, így macska, kutya, nyúl, tengeri malac, izolált szíven végzett kísérleteik kapcsán arról számolnak be, hogy egész minimális histamin adag után a szív verő- és percvolumene megnőtt.

Legmeggyőzőbb bizonyítékot azonban arra, hogy a histaminnak az izolált, hypodynamias szívre való hatása megegyezik a heteroprotein hatással, éppen Weichardt² vizsgálataiból nyerjük. Weichardt t. i. azt találta, hogy a kifáradt szív, ha az átáramoltatáshoz használt folyadékhoz csak egészen minimális histamin mennyiséget adott, a szív működőképességében jelentékeny javulás állott be. A histamin vérnyomásra való hatásának vizsgálata közben nekünk is gyakran nyílt alkalmunk a decerebrált és vagotomizált macskák carotis nyomásgörbéjén a pulsushullám növekedését észlelni néhány gamma intravénásan adott histamin után.

Egész minimális mennyiségű *histaminra* tehát (így pl. már 1:10,000.000 hígítás esetén) az izolált, *de elsősorban a már hypodynamiában is működő szív functionja fokozódik, teljesen hasonlóan az optimális dosisú heteroprotein hatáshoz.* A histamin nagyobb adagjai pedig, az optimálisnál nagyobb dosisban alkalmazott heteroprotein injectio hatásával teljesen megegyezően, a szív működését inkább rontják, sőt a szív megállásához is vezethetnek (amint azt a histamin szívre való hatását vizsgáló valamennyi szerző megemlíti).¹⁸⁻¹⁹

4. A túlérzékenységi állapotok (allergiás, anaphylaxiás betegségek) nem specificus heteroprotein injectiókkal megszüntethetők, desensibilizálhatók. Az anaphylaxia pathogenesisében azonban mint azt számos szerző (*Bartosch, Feldberg, Nagel*²⁸ és *Dragstedt, Gebauer, Feulnegg*²⁹) vizsgálatai mutatják, a histaminnak igen jelentős szerepe van. A szerzők nagy része azt gondolja, hogy az anaphylaxiás shock nem egyéb, mint egy histamin shock, melyet az antigen és ellenanyag sejtek felületén lejátszódó reakciónak az ingerére felszabaduló histamin vált ki. Bár kétségtelen, hogy az anaphylaxiás shock komplexebb jelenség a histamin shocknál — és valószínűleg a histaminon kívül más anyagok is szerepet játszanak az anaphylaxiás shock előidézésében, mint azt pl. *Went*³⁰ vizsgálataiból tudjuk, aki az anaphylaxiás szíven cholin hatást tart valószínűnek — mégis, hogy a histaminnak igen nagyfontosságú szerepe van a tünetkomplexumban, igen jól kifejezésre jut saját (*Karády és Bentsáth*³¹) vizsgálatainkból. Sikerült ugyanis kimutatnunk, hogy előzetes histamin kezeléssel az állat az anaphylaxiás reinjectioval szemben szintén desensibilizálható. Néhány héten át folytatott histamin kezeléssel a sensibilizált állatokat antianaphylaxiás állapotba tudtuk vinni és pedig — miután régebbi vizsgálatainkból ismeretes, hogy histamin kezeléssel a histaminérzékenység jelentősen lecsökkenthető — valószínűleg azért, hogy az állatot az anaphylaxiás noxiával, a histaminnal szemben desensibilizáltuk. Azóta már más allergiás (asthma bronchiale, urticaria, stb.) megbetegedésnél is elég jó eredményt értünk el óvatos histamin desensibilizálással és nemrégiben *Dzsinich*³² is beszámolt sikeres therapiás eredményeiről elég nagyszámú asthma bronchiale és urticaria esetében.

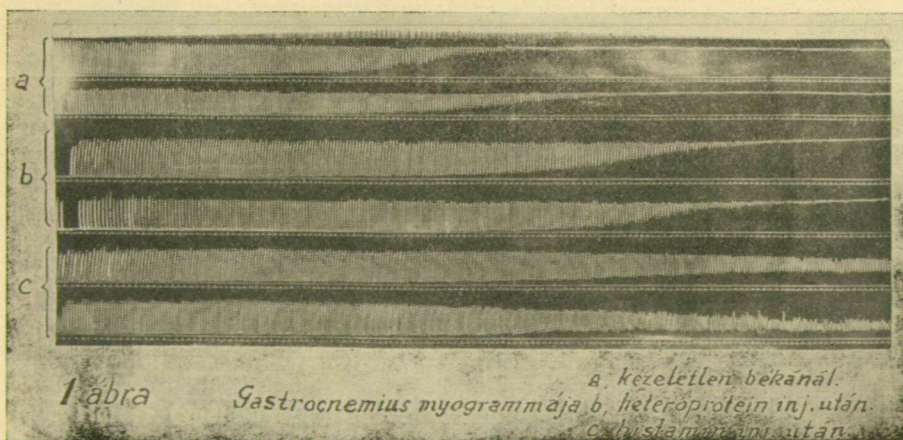
A lényeg az, hogy a túlérzékenységi állapotok histamin kezeléssel épen úgy, mint heteroprotein injectiókkal is, nem specificus módon desensibilizálhatók.

Mivel pedig mint már említettük, több szerző vizsgálata arra mutat, hogy a különböző heteroprotein anyagok injectioja a szervezetben egyéb hasadási termékek keletkezése mellett histamin képződéshez is vezet, *valószínűnek tartjuk, hogy a heteroprotein okozta desensibilizálás tulajdonképpen szintén a keletkező histamin hatása alatt jön létre.*

5. *Weichart* és munkatársai² azt találták, hogy a harántcsíkolt izomzat teljesítőképessége heteroprotein kezelésre megnő. Ha az állatot (egér) előzőleg heteroprotein kezelésben részesítették, egy bizonyos lappangási idő eltelte után, a gastrocnemius sokkal hosszabb ideig tartó ingerlésre fáradt csak ki és az egyes rángások foka is nagyobbá vált, mint heteroprotein kezelés nélkül.

Saját vizsgálataink (*Karády és Zeyk*) szerint a histamin a heteroprotein hatáshoz teljesen hasonló hatást gyakorol a harántcsíkolt izomzat teljesítőképességére. Amint *Weichardt* is csak egy bizonyos optimális dosisban bevitt fajidegen fehérje után észlelte az izom fáradási idejének a megnyúlását és ennél nagyobb dosisra inkább a fáradási idő megrövidülését találta, mi is csak egy minimális »optimális« histamin mennyiség (kb. 0.2 mg. s. c.) injectioja után láttuk a harántcsíkolt izomzat teljesítőképességének a fokozódását. Ennél kisebb vagy nagyobb dosisok semmi vagy éppen ellenkező hatással jártak. Ez az oka valószínűleg *Dale* és *Laidlaw*¹ azon észleléseinek, hogy a histamint úgy a hidegvérű, mint a melegvérű állatok harántcsíkolt izomzatának a működésére hatástalan, vagy inkább még azok elektromos ingerléssel szemben való gyorsabb kifáradásához vezet. A szerzők t. i. vizsgálataikat az általunk alkalmazottnál sokkal nagyobb histamin mennyiséggel (több mg.) végezték.

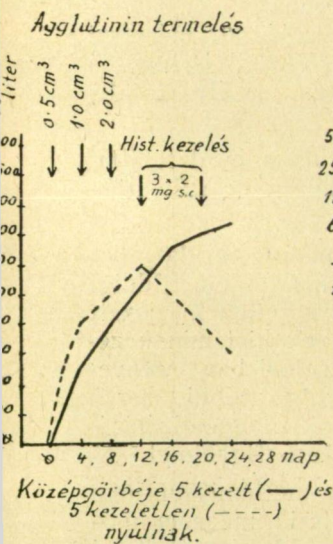
A kísérleteket 100—120 gr-os tavaszi békákon (*rana aesculenta*) urethan narcosisban végeztük. A szabaddá tett gastrocnemiusst neurodirecte, a kipreparált n. ischiadicus felől rhythmicusan, másodpercenként kétszer ingereltük 4.5 voltos szárazelem által szolgáltatott galvánáramba iktatott Du Bois Reymond f. inductor segítségével, 200 mm szánkatávolság mellett, miközben a gastrocnemiusst még 10 gr. súllyal is megterheltük. Először mindig meghatároztuk az említett körülmények között a kezeletlen béka gastrocnemiusának a myogramját (1. ábra a.), majd miután meggyőződünk arról, hogy heteroprotein (0.5 ccm. aktoprotint adtunk sublingualisan) injectio után bizonyos (néhány órás) lappangási idő elteltével a béka gastrocnemiusa az elektromos ingerlésre ugyanúgy reagál (1. ábra b.), mint a melegvérű állatok harántcsíkolt izomzata heteroprotein után, megfigyeltük, hogy van-e a histaminnak is egy olyan optimális dosisa, mely a gastrocnemius munkateljesítményét növelni képes. Vizsgálataink pozitív eredménnyel jártak. Az említett kísérleti feltételek mellett 0.15—0.2 mg sublingualisan adott histamin kb. $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ óra incubációs idő múlva a gastrocnemius rángási görbéjének, a *Weichardt* által a heteroprotein hatásra jellegzetesnek tartott, megváltozásához vezetett (1. ábra c.): az izom fáradási ideje megnyúlt és az egyes rángások amplitudoja megnőtt.



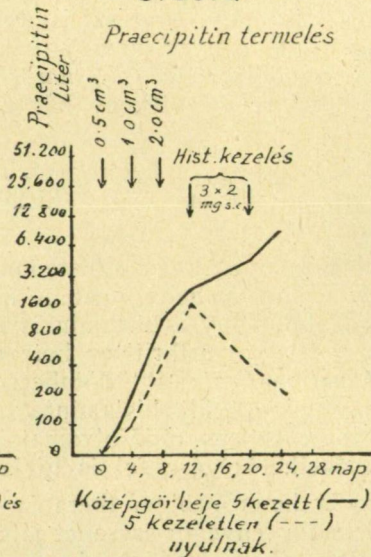
Vizsgálataink szerint tehát optimális adagban a histamin is épen úgy képes bizonyos incubatio idő eltelte után a harántcsíkolt izomzat teljesítőképességét fokozni, mint Weichardt szerint az optimális dosisban alkalmazott heteroprotein injectio.

6. A heteroprotein thérapia hatására a vér már meglevő ellenanyagtükre emelkedni kezd. Histamin kezeléssel mi (Karády és Bartók J.) ehhez teljesen hasonló eredményt értünk el. Agglutinin, precipitin és haemolysin termelésre vonatkozó kísérleteinket kb. 2500 gr. súlyú, összesen 30 házinyúlön végeztük. Az állatokat a histamin kezelést megelőzőleg a megfelelő antigennel 3—4 napos időközökben összesen háromszor oltottuk intravénásan, hogy a vérben egy bizonyos ellenanyag titer jöjjön létre. Az agglutinin termelést typhus bacillussal végeztük (24 órás tenyészetet 10 ccm fiziologiás sósvízzel lemosva és a suspensiot $\frac{1}{2}$ óráig 60° C-os vízfürdőben előlve). Precipitin termelésre marha, sertés, birka és lósavót használtunk. Haemolysin termelés céljából a nyulakat tömény, mosott birkavörösvérsejtekkel oltottuk. Mindhárom antigen intravénás dosisai: 0.5, 1.0, ill. 2.0 ccm voltak. A harmadik oltás után 4 nap múlva meghatároztuk az állatok vérének ellenanyagtartalmát a szokásos módszerekkel. Ezután a kísérleti állatok felénél histamin kezelést vezettünk be (1 héten át naponta 3×2 mg. histamin sec. Richter s. c.), míg az állatok másik fele kontrollul szolgált. Egy hét eltelte után mindenik állatnál újabb ellenanyag titrálást végeztünk. A vizsgálati eredményeket az alábbi görbék (2., 3., 4.) mutatják.

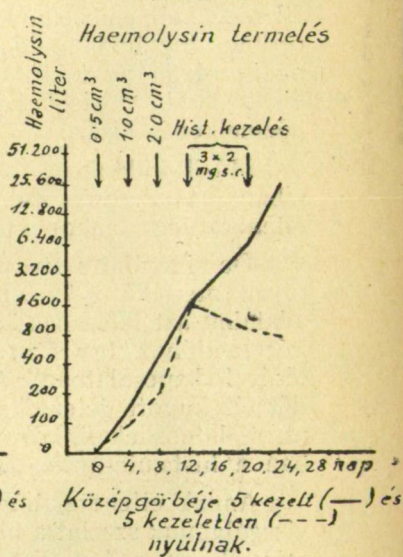
2. ábra:



3. ábra:



4. ábra:



Ezen görbékéből tehát kitűnik, hogy míg a kontroll állatoknál a 3 intravénás antigen oltással elért ellenanyag titer az utolsó oltás után egy hét múlva már kifejezett esési tendenciát mutat, addig a histaminnal kezelt állatok vérsavójának ellenanyag tartalma ugyanezen

idő eltelte után nemcsak, hogy megőrizte az eredeti niveau-ját, hanem ahhoz viszonyítva jelentékeny emelkedést mutatott.

Loos³⁵ a heteroprotein injectio phagocytosist fekező hatásához hasonlóan in vitro kísérletben a fehérvérsejtek phagocytáló képességének 20%-kal való növekedését találta histamin hatására.

A histaminnak az ellenanyagtermelést fokozó hatására vonatkozó kísérleteink összhangban állnak Löhr³⁶ és Luszti³⁷ vizsgálati eredményeivel. Mig Löhr steril operációk után, addig Luszti a terápiás röntgenbesugárzások hatására észlelte a már meglevő ellenanyag titer emelkedését. Minthogy pedig az újabb vizsgálatok komolyan amellett látszanak szólani, hogy úgy az operációk, mint a röntgenbesugárzások alkalmával a szervezetben nagymennyiségű histamin szabadul fel, valószínű, hogy a specifikus ellenanyagtermelés fokozódása ezen esetekben is épenúgy, mint a heteroprotein terápiánál, histamin hatásnak fogható fel.

Az említett, részben saját, részben más kutatók vizsgálataiból tehát az derül ki, hogy a *histamin és a heteroprotein hatás között igen sok a hasonlatosság. Ezen kísérletek alapján az is igen valószínű, hogy a heteroprotein terapia mechanizmusában a keletkezett histaminnak jelentékeny szerep jut.*

Mégsem állítjuk azt, hogy a heteroprotein hatás teljesen egyenlő a histamin hatással, márcsak azért sem, mert a heteroprotein hatást rendszerint *láz* kíséri. Nincs ugyan még egészen tisztázva az a kérdés, hogy a *láz* feltétlenül szükséges-e a terápiás eredmény elérésére, hiszen újabban egyes szerzők, így pl. Grünzweig³⁹ kétségbevonja a *láz* fellépésének fontosságát a heteroprotein hatás kifejlődésében. Itt meg kell említenünk azt is, hogy egyrészt ismerünk olyan heteroprotein terápiás módokat, melyek nem járnak lázzal, másrészt pedig olyan adatokkal is rendelkezünk (Harmer, Harris⁴⁰), hogy a kis histamin dosisokat többnyire jelentékeny bőr és csekély rectalis hőemelkedés kíséri.

Másik különbség az volna, hogy a heteroprotein hatás alatt általában *leukocytosis* szokott mutatkozni, mig a histamin injectio után ellenkezőleg, *leukopenia*.

De vizsgálatra szorul még az is, hogy a histamin injectiót követi-e olyan mértékű *gócreactio*, mint a heteroprotein injectiókat. Eddigi adataink azt látszanak igazolni, hogy a histamin is vezethet kifejezett *gócreactio*hoz. Így Eastwood⁴¹ polyarthritises betegek histamin kezelésével kapcsolatban, Luzatto—Fezig⁴² tüdőtuberculosisban szenvedőknél kapott jelentékeny *gócreactió*t histaminra. Az utóbbi szerző ezért, latensnek látszó tuberculoticus tüdőfolyamatok diagnosztizálásában a histamin-próba értékelhetőségére fel is hívja a figyelmet.

Annak ellenére, hogy a heteroprotein terapia mechanizmusában vizsgálataink szerint a histamin lényeges szerepet játszik, mégsem hiszszük, hogy a heteroprotein terapia histamin kezeléssel pótolható lesz. A heteroprotein terápiánál ugyanis a histamin mellett más fehérje hasadási termékek is keletkezhetnek. Ezek a histamin hatását némiképp módosíthatják, kiegészítik, egy komplexebb hatással összegeződnek és talán ez a heteroprotein és histamin hatás közötti csekély különbségek oka. Pedig nagyon kíváncs voltam, hogy a histamin

kezeléssel a heteroprotein terápiát teljesen pótolni lehetne, márcsak azért is, mert a histamin kezelés pontos dosirozhatósága igen nagy előnyt jelentene a heteroprotein terápiával szemben.

Irodalom:

1. *Rusznayák, Korányi*: Kl. Wschr. 28, 1927. — 2. *Weichardt*: Erg. Hyg. 16, 1934. — 3. *Tinel, Ungarn, Zerling*: C. r. Soc. Biol. Paris 118, 1150, 1935. — 4. *Dale, Laidlaw*: J. of Physiol. 41, 318, 1910/11. — 5. *Gompertz, Cohen*: Amer. J. med. Sci. 117, 59, 1929. — 6. *Ackermann, Kutscher*: Z. Biol. 54, 387, 1910. — 7. *Barger, Dale*: J. of Physiol. 41, 318, 1910. — 8. *Fröhlich, Pick*: Arch. f. exp. Path. 71, 23, 1913. — 9. *Mac Kay*: Amer. J. Physiol. 82, 544, 1927. — 10. *Papielski*: Pflügers Arch. 178, 214, 1920. — 11. *Skarzynska*: C. r. Soc. Biol. Paris 90, 1476, 1924. — 12. *Carnot, Gruzewska*: C. r. Soc. Biol. Paris 93, 240, 1925 és 94, 369, 1926. — 13. *Koskowski*: J. of Pharmacol. 26, 413, 1926 és C. r. Soc. Biol. Paris 95, 509, 1926. — 14. *Grab, Werner*: Z. exp. Med. 63, 360, 1928. — 15. *Euler, Liljestrand*: Scand. Arch. Physiol. 55, 1, 1929. — 16. *Knipping, Steiger*: Z. exp. Med. 64, 594, 1929. — 17. *Dzsinich, Pély*: Kl. Wschr. 699, 1934. — 18. *Bersin*: Ruszki Wratsch. 1913. — 19. *Einis*: Bioch. Zschr. 52, 96, 1913. — 20. *Riegler, Tiemann*: Pflügers Arch. 222, 450, 1929. — 21. *Kisch*: Z. exp. Med. 66, 799, 1929. — 22. *Rabe*: Z. exp. Path. u. Therapie 11, 175, 1912. — 23. *Abe*: Tohoku J. exp. Med. 1, 389, 1920. — 24. *Rothlin*: Pflügers Arch. 185, 11, 1920. — 25. *Gunn*: J. of Pharmacol. 29, 325, 1926. — 26. *Triebe-Oppheimer*: Amer. J. Physiol. 90, 656, 1929. — 27. *Viotti*: C. r. Soc. Biol. Paris 91, 1085, 1924. — 28. *Bartosch, Feldberg Nagel*: Pflügers Arch. 231, 1933. — 29. *Dragstedt, Gebauer, Feulnegg*: Ame. J. Physiol. 102, 505 és 520, 1932. — 30. *Went, Lissák*: Arch. f. exp. Pathol. 179, 616, 1935. — 31. *Karády, Bentsáth*: előadva a Szegedi Egyetem Orvosi Szakosztály 1936, II. 12. ülésén. — 32. *Dzsinich*: Kl. Wschr. 45, 1612, 1935. — 33. *Dale, Gasser*: J. of Pharmacol. 29, 53, 1926. — 34. *Feldberg, Schilf*: Histamin, 387 oldal, Beilin, Julius Springer 1930. — 35. *Loos*: Wiener kl. Wschr. 7, 3935. — 36. *Löhr*: Z. exp. Med. 24, 57, 1921. — 37. *Lusztig*: Zbl. Bakteriol. 111, 244, 1929. — 38. *Karády, Szabó, Forfota*: folyamatban levő még, nem közölt vizsgálatok. — 39. *Grünzweig*: Med. Welt. 1401, 1929 és 4, 1931. — 40. *Harmer, Harris*: Heart 13, 381, 1926. — 41. *Eastwood*: J. State Med. 43, 720, 1935. — 42. *Luzzatto-Fegiz*: Policlinico Sez. prat. 701, 1935.